

ОБЩАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Т.А. Ковалёва, М.М. Сачек

НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ И АНТИТЕЛА К БЕЛКАМ МОЗГА У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОИНФЕКЦИЯМИ

Витебская областная инфекционная
клиническая больница
Витебский Государственный
медицинский университет

Установлена зависимость уровня НСЕ в СМЖ от тяжести заболевания у больных бактериальными и вирусными менингитами и менингоэнцефалитами. Определение уровня НСЕ в СМЖ может быть использовано для дифференциальной диагностики вирусных энцефалитов и инфекционно-токсической энцефалопатии, что позволит своевременно назначить адекватную этиотропную терапию. Выявлено наличие антител к белкам группы S-100 у больных бактериальными и вирусными менингитами и менингоэнцефалитами и показано, что частота обнаружения AT-S-100 определяется течением заболевания.

Менингиты и менингоэнцефалиты остаются одной из серьезных и нерешенных проблем медицины во всем мире. Высокий уровень заболеваемости, тяжесть течения, высокий уровень летальности, серьезные резидуальные последствия определяют актуальность проблемы [1,2,3]. Несмотря на большое число работ, посвященное изучению менингитов и менингоэнцефалитов, причины развития поражения мозга, разнообразия вариантов течения и исходов до сих пор недостаточно изучены. Для повышения эффективности лечения и уменьшения числа неблагоприятных исходов большое значение имеет правильное понимание всех звеньев патогенеза, в частности, актуальным представляется изучение закономерностей и клинко-прогностического значения аутоиммунных реакций, возникающих при менингитах и менингоэнцефалитах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - изучить закономерности и оценить клинко-

прогностическое значение циркуляции нейроспецифической енолазы (НСЕ) и аутоиммунных реакций к нейроспецифическим белкам у больных с бактериальными и вирусными менингитами и менингоэнцефалитами.

Было обследовано 126 больных нейроинфекциями; 9 больных инфекционно-токсической энцефалопатией (ИТЭ); 280 здоровых лиц. Набор клинического материала проводился на базе Витебской инфекционной больницы с 1993 по 1998 годы. Среди всех обследованных больных преобладали дети – 78 (61,9±4,3%).

Заболевание у подавляющего большинства больных с ОБМ, ВМЭ, ВЭ протекало в тяжелой форме (77,8%, 61,5%, 83,3% соответственно), при ВМ - в средне-тяжелой (72,7%).

Нам представлялось целесообразным изучить содержание НСЕ в спинномозговой (СМЖ) и сыворотке крови для получения информации о степени повреждения нервных клеток и возможности использования показателя в клинической практике. Определение НСЕ проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих тест-систем «Hoffmann La Roche».

Для контрольной группы нами были тщательно отобраны больные ОКИ с нормальным анализом СМЖ, у которых определялись невыраженные менингеальные знаки, отсутствовала клиника ИТЭ.

У больных среднетяжелыми формами ОБМ в остром периоде заболевания содержание НСЕ в СМЖ превышало почти в 5 раз показатели в контроле ($P<0,05$), а в сыворотке крови - в 2 раза ($P<0,001$). При тяжелых формах ОБМ в остром периоде заболевания уровень НСЕ в СМЖ был в 8 раз выше, чем в контрольной группе ($P<0,05$), и в 3,5 раза, чем у больных с ИТЭ ($P<0,05$). В сыворотке крови уровень НСЕ также превышал значения в сравнении с контрольной группой ($P<0,05$). В динамике заболевания у больных с благоприятным исходом заболевания в СМЖ отмечалось снижение концентрации НСЕ ($n=7$)

($P<0,05$). Следовательно, при ОБМ в периоде реконвалесценции отмечается снижение концентрации НСЕ в СМЖ, что может свидетельствовать о благоприятном прогнозе заболевания. При анализе показателя НСЕ в СМЖ в зависимости от тяжести заболевания было получено, что при тяжелых формах ОБМ концентрация НСЕ в СМЖ выше, чем при среднетяжелых ($P<0,05$).

При тяжелых формах ВМ концентрация НСЕ в СМЖ была увеличена в сравнении с контрольной группой ($P<0,05$).

При среднетяжелых и тяжелых формах ВЭ в остром периоде заболевания содержание НСЕ в СМЖ было выше, чем в контрольной группе и у больных с ИТЭ ($P<0,05$) (см. табл. 1). В сыворотке крови при тяжелых формах в остром периоде за-

тельных факторов дифференциальной диагностики ВЭ и ИТЭ.

У больных среднетяжелыми формами ВМЭ уровень НСЕ в СМЖ превышал значения в контрольной группе почти в 4 раза и у больных с ИТЭ в 1,7 раза ($P<0,05$). В сыворотке крови концентрация НСЕ превышала в 2 раза показатели в контрольной группе и у больных с ИТЭ ($P<0,05$) (см. табл.1). При тяжелых формах ВМЭ в остром периоде заболевания отмечена самая высокая концентрация НСЕ, как в СМЖ, так и в сыворотке крови ($P<0,05$). При тяжелых формах ВМЭ в случае благоприятного исхода в динамике заболевания в СМЖ отмечалось снижение концентрации НСЕ ($P<0,05$). Отсутствие нормализации показателя в периоде реконвалесценции при тяжелых формах ВМЭ свидетельствует о продолжающемся

Таблица 1

Уровень НСЕ (нг/мл) в СМЖ и сыворотке крови в остром периоде ОБМ, ВМ, ВЭ и ВМЭ

Группы обследованных	НСЕ нг/мл	
	СМЖ	КРОВЬ
Контроль	2,68±1,36 (n=5)	13,05±1,06 (n=5)
ИТЭ	5,85±1,59 (n=9)	12,83±0,71 (n=6)
ср.тяж форма ОБМ	12,9±1,36***^ (n=9)	25,21±3,96* ^ (n=5)
тяжелая форма ОБМ	21,46±3,32***^^ (n=10)	29,96±5,4***^^ (n=10)
ср.тяж форма ВМ	6,18±1,69 (n=13)	13,47±1,66 (n=13)
тяжелая форма ВМ	17,15±1,51*** ^^ (n=5)	16,4±2,13 (n=5)
ср.тяж форма ВЭ	13,36±2,8 ** ^ (n=6)	13,1±2,32 (n=4)
тяжелая форма ВЭ	16,63±4,66*^ (n=8)	23,91±4,64* ^ (n=4)
ср.тяж форма ВМЭ	10,13±1,71 ** (n=9)	24,89±4,64* ^ (n=4)
тяжелая форма ВМЭ	23,76±5,59***^^ (n=8)	25,24±1,99 *** ^^ (n=5)
Примечания: 1. *, **, *** - достоверность различий уровня НСЕ в сравнении с контрольной группой при $P<0,05$, $P<0,01$, $P<0,001$ соответственно. 2. ^, ^^, ^^ - достоверность различий уровня НСЕ в сравнении с больными с ИТЭ при $P<0,05$, $P<0,01$, $P<0,001$ соответственно.		

болевания уровень НСЕ был также значительно повышен ($P<0,05$). И при среднетяжелых, и при тяжелых формах ВЭ уровень НСЕ в СМЖ превышал значения у больных с ИТЭ в 2,3 и 2,8 раза соответственно ($P<0,05$). Определение уровня НСЕ в СМЖ можно использовать как один из дополни-

процессе цитолиза, что клинически проявлялось сохраняющейся очаговой неврологической симптоматикой. При сравнении среднетяжелых и тяжелых форм заболевания было получено, что концентрация НСЕ в СМЖ при тяжелых формах ВМ и ВМЭ была выше, чем при среднетяжелых ($P<0,05$).

Таким образом, выявленные нами изменения уровня γ -НСЕ в СМЖ у больных бактериальными и вирусными менингитами и менингоэнцефалитами, позволяют использовать НСЕ как критерий тяжести заболевания.

Для изучения закономерностей аутоиммунных реакций гуморального типа к НСБ нами было проведено выделение белков группы S-100 методом ступенчатого солевого осаждения сульфатом аммония по стандартной методике (А.Б. Полетаев 1987) [4]. Нами исследованы с помощью метода ИФА сыворотки крови 118 больных ОБМ, ВМ, ВМЭ/ВЭ. В качестве контрольной группы были обследованы 270 здоровых лиц. В сравнении со здоровыми лицами среди больных среднетяжелыми и тяжелыми формами ОБМ лицами частота выявления АТ-S-100 была выше и в острый период, и в период реконвалесценции. Следовательно, при ОБМ развиваются аутоиммунные реакции гуморального типа к нейроспецифическим белкам группы S-100.

При обследовании больных ВМ и ВМЭ/ВЭ частота выявления АТ-S-100 в сыворотке крови в остром периоде заболевания была выше в сравнении со здоровыми лицами среди больных тяжелыми формами ВМЭ, среднетяжелыми формами ВМ ($P < 0,05$). В периоде реконвалесценции АТ-S-100 выявлялись ($P < 0,05$) чаще во всех группах обследованных больных (табл.2).

Различий в частоте обнаружения

АТ-S-100 в сыворотке крови в зависимости от тяжести заболевания в остром периоде ВМ и ВМЭ/ВЭ не было обнаружено ($P > 0,05$).

Несмотря на клиническое выздоровление и санацию СМЖ, у больных ВМ и ВМЭ в периоде реконвалесценции продолжали определяться АТ-S-100 в сыворотке крови, и даже отмечалась тенденция к увеличению частоты их выявления. Можно полагать, что сохраняющиеся АТ-S-100 в периоде реконвалесценции могут участвовать в формировании резидуальных изменений (снижение памяти, интеллекта, эмоциональная лабильность и т.д.) после перенесенных менингитов и менингоэнцефалитов, поскольку в формировании этих функций головного мозга непосредственное участие принимают белки группы S-100.

Мы проанализировали частоту выявления АТ-S-100 в различные сроки заболевания. Среди больных ОБМ, ВМ, ВМЭ/ВЭ в ранние сроки заболевания АТ-S-100 определялись у $20,0 \pm 5,96\%$ пациентов. Это может говорить о вторичном иммунном ответе. Частота обнаружения АТ-S-100 на 6-20 день заболевания была самой высокой и составила $71,1 \pm 6,76\%$ ($P < 0,05$). На 21-40 день болезни частота выявления АТ-S-100 имела тенденцию к снижению в сравнении с 6-20 днем - $51,1 \pm 7,45\%$, но по прежнему оставалась высокой, превышая частоту обнаружения антител на 1-5 день болезни и после 40 дня ($P < 0,05$). После 40

Таблица 2

Частота выявления АТ-S-100 в сыворотке крови у больных ОБМ, ВМ, ВМЭ (в %)

Этиология	Тяжесть	Острый период	Период реконвалесценции
ОБМ	среднетяже-	$16,67 \pm 9,04^* (n=18)$	$20,0 \pm 10,69^* (n=15)$
ОБМ	тяжелая	$25,6 \pm 6,99^* (n=39)$	$45,0 \pm 7,87^* (n=40)$
ВМ	среднетяже-	$25,0 \pm 10,83^* (n=16)$	$23,1 \pm 12,17^* (n=13)$
ВМ	тяжелая	$16,7 \pm 15,23 (n=6)$	$40,0 \pm 24,49^* (n=5)$
ВМЭ	среднетяже-	$14,3 \pm 14,29 (n=7)$	$40,0 \pm 24,49^* (n=5)$
ВМЭ	тяжелая	$29,2 \pm 9,48^* (n=24)$	$35,3 \pm 11,95^* (n=17)$
Контроль $1,5 \pm 0,74\%$			
Примечание. *-достоверность различий показателя в сравнении с контрольной группой $P < 0,05$			

дня от начала заболевания частота определения АТ-S-100 значительно снижалась, составляя $11,1 \pm 4,68\%$.

Представлялось интересным изучить, имеется ли взаимосвязь между затяжным течением менингитов и менингоэнцефалитов и наличием АТ-S-100 в сыворотке крови. Среди всех обследованных у 20 ($17,0 \pm 3,46\%$) больных отмечалось затяжное течение заболевания. Из них АТ-S-100 выявлялись в сыворотке крови у 15 ($75,0 \pm 9,68\%$). Это чаще в сравнении с больными с острым течением менингитов и менингоэнцефалитов ($30,6 \pm 4,66\%$) ($P < 0,001$).

ВЫВОДЫ:

1. У больных острыми бактериальными менингитами, вирусными менингитами и вирусными менингоэнцефалитами, энцефалитами отмечается повышение уровня нейроспецифической енолазы в спинно-мозговой жидкости. Уровень НСЕ в СМЖ зависит от тяжести заболевания и может служить дополнительным критерием степени повреждения ЦНС при менингитах и менингоэнцефалитах.

2. Максимальная частота выявления антител к белкам группы S-100 в сыворотке крови у больных бактериальными и вирусными менингитами, менингоэнцефалитами/энцефалитами наблюдается в период с 6 по 20 день от начала заболевания и составляет $71,7 \pm 6,76\%$ в сравнении со здоровыми лицами - $1,5 \pm 0,74\%$.

3. Антитела к белкам группы S-100 в сыворотке крови выявляются чаще при затяжном течении менингитов, менингоэнцефалитов ($P < 0,05$), что может свидетельствовать об участии аутоиммунных реакций в патогенезе затяжных форм менингитов и менингоэнцефалитов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Мартыненко И.Н., Лещинская Е.В., Леонтьева И.Я., Гореликов А.П. Исходы острых вирусных энцефалитов у детей по данным катамнестического наблюдения // Журн.невр. и псих.-1991.-Т.91, №2.-С.37-40.

2. Черемухина А.Н. Отдаленные последствия менингококковой инфекции у взрослых // Журн.невр. и псих.-1982.-Т.82, Вып.2.-С.197-199.

3. Anderson V., Bond L., Catroppa C. e.a. // J.Innt.Neuropsychol.Soc.-1997.-Vol.3., №2.-P.147-158.

4. Полетаев А.Б. Мозгоспецифические белки группы S-100, их эндогенные акцепторы и лиганды и регуляция метаболических процессов в нервной ткани: Дис. ... д-ра биохим. наук: 03.00.04.- Москва, 1987.- 228с.

SUMMARY

NEUROSPECIFIC PROTEINS AND ANTIBODIES TO PROTEINS OF BRAIN AMONG THE PATIENTS WITH NEUROINFECTION

NSE index in spinal liquor and blood serum is taken as diagnostics and prognostic criteria in the valuation of the severity of the damage of brain cells during meningitis and encephalitis. High level of NSE is a poor prognostic sign in the plan of development of neurological disorders. NSE may be used as a criteria for differential diagnosis of viral encephalitis and acute febrile encephalopathy, which often has the similar clinical findings.

The antibodies to proteins of group S-100 among the patients with bacterial and viral meningitis and meningoencephalitis were detected more often than among the healthy persons ($P < 0,05$). The frequency of detection of antibodies to proteins of group S-100 is determined by current of disease.